

(11)【公表番号】特表2003-520243 (P2003-520243A)

(43)【公表日】平成15年7月2日(2003.7.2)

(54)【発明の名称】癒着を防止するためのデキストリン含有組成物

(51)【国際特許分類第7版】

A61K 31/721 9/08 31/198 9/10 45/00 47/44

45/06 47/06

A61P 41/00

(21)【出願番号】特願2001-552913 (P2001-552913)

(86)(22)【出願日】平成13年1月19日(2001.1.19)

(86)【国際出願番号】PCT/GB01/00193

(87)【国際公開番号】WO01/052866

(87)【国際公開日】平成13年7月26日(2001.7.26)

(31)【優先権主張番号】0001352.4

(71)【出願人】

【氏名又は名称】エムエル・ラボラトリーズ・パブリック・リミテッド・カンパニー

(72)【発明者】

【氏名】コンロイ、スーザン

(74)【代理人】奥山 尚一 (外2名)

(57)【要約】

有効量のポリサッカロイドデキストリンを含有する水性製剤を含む、炎症反応の結果として形成される癒着の治療のための組成物。本発明は、炎症反応の結果として形成される癒着の治療方法も開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】有効量のポリサッカロイドデキストリンを含有する水性製剤を含む、手術後の癒着を除く、炎症反応の結果として形成される癒着の治療のための組成物。

【請求項2】上記水性製剤が溶液である請求項1に記載の組成物。

【請求項3】上記水性製剤がゲルである請求項1に記載の組成物。

【請求項4】デキストリンの α -1,6結合が10%未満である請求項1~3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】デキストリンの α -1,6結合が5%未満である請求項4に記載の組成物。

【請求項6】デキストリンの数平均分子量(Mn)が1,000~30,000の範囲である請求項1~5のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】デキストリンのMnが3,000~8,000の範囲である請求項6に記載の組成物。

【請求項8】デキストリンの重量平均分子量(Mw)が3,000~50,000の範

囲である請求項1~7のいずれかに記載の組成物。

【請求項9】デキストリンのMwが5,000~50,000の範囲である請求項8に記載の組成物。

【請求項10】上記デキストリンが12を超える重合度(DP)でポリマーを15%を超えて含有する請求項1~9のいずれかに記載の組成物。

【請求項11】上記デキストリンが12を超える重合度(DP)でポリマーを50%を超えて含有する請求項1~9のいずれかに記載の組成物。

【請求項12】上記デキストリンが非置換デキストリンである請求項1~11のいずれかに記載の組成物。

【請求項13】上記デキストリンが、負の電荷を帯びた基、硫酸基、中性基、正の電荷を帯びた基および第4級アンモニウム基から選ばれた1以上の異なる基によって置換されている請求項1~11のいずれかに記載の組成物。

【請求項14】上記デキストリンが1サッカロイド(グルコース)単位当たり少なくとも1硫酸基を含有する硫酸化デキストリンである請求項13に記載の組成物。

【請求項15】上記デキストリンが2.5~18重量%の量で存在する請求項1~14に記載の組成物。

【請求項16】上記デキストリンが3~5重量%の量で存在する請求項15に記載の組成物。

【請求項17】上記デキストリンが約4重量%の量で存在する請求項15又は16に記載の組成物。

【請求項18】カルシウム結合剤を更に含有する請求項1~17に記載の組成物。

【請求項19】上記カルシウム結合剤がEDTA又はクエン酸ナトリウムである請求項18に記載の組成物。

【請求項20】適当な潤滑剤を更に含有する請求項1~19に記載の組成物。

【請求項21】上記潤滑剤がリン脂質である請求項20に記載の組成物。

【請求項22】ヒアルロン酸塩を更に含有する請求項1~21に記載の組成物。

【請求項23】以下の化合物、グリコサミノグリカン、抗生物質、プロスタサイクリン又はその類似体、線維素溶解剤又はその類似体、抗炎症剤又はその類似体、デキストリンサルフェート、化学療法剤、遺伝子治療剤、又は媒体及び/又はメチレンブルーの1以上から選ばれた化合物を更に含有する請求項1~22のいずれかに記載の組成物。

【請求項24】腔内又は腔に関連した癒着の発生を防止又は減少させる方法であって、該癒着が手術後の癒着を除くものであり炎症反応の結果として形成されており、腔内にポリサッカライドデキストリンを含有する水性製剤を導入することを含む方法。

【請求項25】上記水性製剤が溶液又はゲルである請求項24に記載の方法。

【請求項26】化学療法剤又は遺伝子治療剤を投与する前に、上記製剤を上記の適切な腔に適用する請求項24又は25に記載の方法。

【請求項27】 化学療法剤又は遺伝子治療剤を投与すると同時に、上記製剤を上記適切な体腔に適用する請求項24又は25に記載の方法。

【請求項28】 化学療法剤又は遺伝子治療剤を投与した後に、上記製剤を上記適切な体腔に適用する請求項24又は25に記載の方法。

【請求項29】 上記組成物が上記体腔内に最低2～3日間留まることができる請求項24～28のいずれかに記載の方法。

【請求項30】 上記組成物が上記体腔内に上記炎症反応の期間を超えて留まることができる請求項24～29のいずれかに記載の方法。

【請求項31】 非粘着性の表面を回復（上皮の再生）させるため、上記組成物が上記体腔内に最高7～8日間の期間留まる請求項24～30のいずれかに記載の方法。

【請求項32】 組織表面を離れた状態に維持するのに十分な容量で、上記組成物を上記体腔内に適用する請求項24～31のいずれかに記載の方法。

【請求項33】 腹膜へ適用される上記組成物の容量が500～2000mlの範囲である請求項24～32のいずれかに記載の方法。

【請求項34】 腹膜へ適用される上記組成物の容量が1000～1500mlの範囲である請求項33に記載の方法。

【請求項35】 上記デキストリンが2、5～18重量%の濃度範囲にわたり異なる濃度で上記の適切な体腔に適用される請求項24～34に記載の方法。

【請求項36】 上記デキストリンが3～5重量%の濃度範囲にわたり異なる濃度で上記の適切な体腔に適用される請求項35に記載の方法。

【請求項37】 上記デキストリンが約4重量%の量で上記の適切な体腔に適用される請求項35又は36に記載の方法。

【請求項38】 上記デキストリンの濃度範囲が期間にわたり選択的に変化する請求項24～37のいずれかに記載の方法。

【請求項39】 哺乳類において、手術後の癒着を除く炎症反応の結果として形成される癒着の発生を防止又は減少させるための生物学的適合性、生体吸収性、及び無毒性を有する予防キットであって、デキストリンの水溶性製剤を含む予防キット。

【請求項40】 上記水溶性製剤が溶液又はゲルである請求項39に記載のキット。

【請求項41】 体腔内又は体腔に関連する癒着の発生を防止又は減少させるため、ポリサッカライドデキストリンを含有する水溶性製剤を該体腔内に導入することを含む請求項1に記載され、かつ任意に請求項2～23に記載の特徴を1以上含む組成物の使用。

【請求項42】 手術後の癒着を除く、炎症反応の結果として形成される体腔内又は体腔に関連する癒着の発生を防止又は減少させるために使用する複合的な調剤物として、ポリサッカライドデキストリンの水溶性製剤と、請求項18～23に記載の特徴を1以上含む製造物。

【請求項43】 手術後の癒着を除く、炎症反応の結果として形成される癒着の治療用薬

物を製造するためのポリサッカライドデキストリンの使用。

【請求項44】 デキストリンと治療有効量の化学療法剤又は遺伝子治療剤とを含む組成物。

【請求項45】 手術後の癒着を除く、炎症反応の結果として形成される癒着の治療用薬物を製造するためのポリサッカライドデキストリンと化学療法剤又は遺伝子治療剤との使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、癒着、特に、腹膜腔、心臓腔、胸膜腔及び関節や腱などの滑膜腔などの漿膜腔に形成される癒着の防止に関し、この癒着は炎症反応の結果として形成される。腹膜における癒着の防止に関して以下に説明するが、本発明は、ヒト及び動物の双方における他の漿膜腔に関して適用可能であることを理解すべきである。

【0002】

【従来の技術】

癒着は、典型的には機械的/外科的な損傷に応答して形成される。癒着は外科手術後の事象であることが多く記録されている。創傷部分の周りの体腔に生物学的適合性を有する造膜剤を導入することによって、この状態を改善することが知られている。しかし、我々は驚くべきことに、卵巣癌を患い、腹膜腔内に化学療法剤を投与されている患者にも癒着が発生することを発見した。換言すれば、この癒着は手術後の事象に応答して形成されるものではない。これらの患者において癒着が形成されるのは、腹膜腔内への投与により生じるかもしれない機械的な傷害よりも、化学療法剤自体の化学的な損傷によって引き起こされ、我々は考察した。これらの予期しない所見は、投与された薬に対するこれらの患者の炎症反応によるものであると我々は考察した。本発明は、炎症反応の結果として形成される癒着の防止に使用するための組成物を提供することを目的とする。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

炎症を起こした患者の治療は、二つの重要な目的を持っている。第1は、現在の問題である苦痛から開放することであり、第2は組織破壊プロセスを減少/中止させることである。急性及び/又は慢性的炎症の従来の治療は、非ステロイド系の抗炎症薬又はグルココルチコイドを投与することである。しかし、これらの種類の医薬を投与することは、個人によっては望ましくない副作用や依存性さえも引き起こす可能性がある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は、第1の態様として、体腔内の癒着又は体腔に関連した癒着の発生を防止又は減少させる方法であって、該癒着が手術後の癒着を除く、炎症反応の結果として形成されて

おり、核体腔内にポリサッカライドデキストリンを含有する水性の溶液若しくは懸濁液又はゲルの製剤を導入することを含む方法である。

[0005]

ここで炎症反応という場合は、例えば、これらに限定されないが、骨髄内炎症性疾患、関節炎、慢性的炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群などの慢性炎症状態、及び/又は化学的な損傷の結果である組織傷害により引き起こされるようなものなどの急性炎症状態を含むことを意図している。

[0006]

「デキストリン」という用語は、澱粉の加水分解によって生成し、かつ主に α -1, 4 結合によって互いに結合されているグルコース単位からなるグルコース重合体を意味する。典型的なデキストリンは、コムギ、コメ、トウモロコシ、タピオカなどの多量の天然産物から得られる澱粉の加水分解によって生成される。 α -1, 4 結合に加えて、ある特定のデキストリンには α -1, 6 結合がある割合で存在し、その量は出発物質である澱粉に依存する。 α -1, 6 結合の生物分解性の速度は、典型的には α -1, 4 結合の速度よりも遅いので、多くの適用において、 α -1, 6 結合の割合は 10%未満が好ましく、5%未満がより好ましい。

[0007]

デキストリンは、通常、異なった鎖長のポリグルコースの混合物である。その結果として、一つの数値では、十分にこのような重合体の分子量を特徴付けることはできない。したがって、いくつかの平均値、最も一般的には、重量平均分子量 (Mw) と数平均分子量 (Mn) が使用される。Mw は、重合体の高分子量成分の変化に感度が高く、一方、Mn は、重合体の低分子量成分の変化に大きく影響を受ける。デキストリンの Mn は 1,000 ~ 30,000 の範囲が好ましく、Mw は理想的には 3,000 ~ 50,000 の範囲が好ましい。より好ましくは、Mn は 3,000 ~ 8,000 で、Mw は 5,000 ~ 50,000 である。

[0008]

「重合度」(DP : degree of polymerization) という用語も、重合体の混合物に関連して使用することができる。重合体の分子が 1 種の場合、DP は重合体の単位数を意味する。異なる DP を有する分子の混合物の場合、重量平均 DP と数平均 DP は Mw と Mn に対応する。加えて、ある特定の値を超える又はある特定の値未満である DP を有する重合体を一定の割合で含有する重合体混合物に言及することによって、DP は重合体の特徴を示すために使用することもできる。

[0009]

デキストリンは、12 を超える重合度のポリマーを 15%を超えて含有することが好ましく、12 を超える重合度のポリマーを 50%を超えて含有することがより好ましい。

[0010]

本発明で用いるデキストリンは、水に可溶であるか若しくは少なくとも水中で懸濁を形成するか、又はゲル形成物である。本発明で用いるデキストリンは、非置換デキストリン(澱粉の加水分解により得られる)又は 1 つ又は複数の異なった基によって置換されたデキストリンの形であっても良い。置換基としては、硫酸基のような負の電荷を帯びた基、中性基、又は第 4 級アンモニウム基のような正の電荷を帯びた基を用いることができる。置換基が硫酸塩である場合、硫酸化ポリサッカライドはサッカロイド (グルコース) 1 単位当たり少なくとも 1 つの硫酸基を含有することが好ましい。

[0011]

また、本発明は、ポリサッカライドデキストリンの水性の溶液若しくは懸濁液又はゲルの製剤を含む組成物を提供するものであって、ポリサッカライドデキストリン中のデキストリンの量は、手術後の癒着を除く、炎症反応の結果として形成される癒着の発生を防止又は減少させるのに有効な量とする。

[0012]

さらに、本発明は、手術後の癒着を除く、炎症反応の結果として形成される癒着の発生を防止又は減少させるために組成物を使用することを提供するものであって、この組成物は、ポリサッカライドデキストリンの水性の溶液若しくは懸濁液又はゲルの製剤を含む。

[0013]

さらにまた、本発明は、ヒト及び動物において、手術後の癒着を除く炎症反応の結果として形成される癒着の発生を防止又は減少用のデキストリンの水性の溶液若しくは懸濁液又はゲルの製剤を含む組成物を製造するために、ポリサッカライドデキストリンを使用することを提供するものである。

[0014]

デキストリンは、とりわけ無害で安価であり、また体腔内に流体を保持する能力を有するため、癒着防止組成物を製造するのに有用な材料である。また、デキストリンは体内で容易に新陳代謝される。

[0015]

好ましくは、本発明の組成物は、炎症反応の前、間、又は後に、適当な体腔又は領域に適する。

[0016]

化学療法による化学的な損傷の結果である炎症反応の例では、本発明の組成物を、化学療法薬の投与の前に体腔に適用することができる。また、その代わりに、化学療法薬の投与と同時に又は後に適用することもできる。

[0017]

好ましくは、本発明の組成物は、化学療法薬、遺伝子治療薬、抗生物質薬若しくは抗ウイルス薬、又は炎症反応を引き起こす他の薬から選択される 1 又は 2 以上の薬とともに、上記の形式で、一緒に投与する。

。後者は、そのリンパ節における濃度とその新陳代謝機能の欠如によって、免疫学的な過敏症を受ける。デキストラン溶液又は懸濁液は、表面を分離して癒着を防止するような作用をせず、よくても単なる潤滑材としてしか作用しない。デキストリンは、腹腔腔での溶液の容量を維持することができる浸透圧物質として有利に働く。腹腔腔内にデキストリン溶液が引き続き存在することで、炎症反応の希釈に加え、別途互いに癒着するかもしれない組織を分離することができる。

[0026]

本発明の組成物は、リン脂質などの適当な潤滑材、EDTAやクエン酸ナトリウムなどのカルシウム結合剤、ヒアルロン酸塩、プロスタサイクリン若しくはその類似体、グリコサミノグリカン、抗生物質、又は細菌や異物などの感染若しくは増殖を防止することに関する材料/物質を1以上含有することができる。

[0027]

また、本発明の組成物は、線維素溶解剤若しくはその類似体、抗炎症剤若しくはその類似体、デキストリンサルフェート及び/又はメチレンブルーを含有することもできる。

[0028]

本発明によれば、デキストリンの水性の溶液若しくは懸濁液又はゲルの製剤と、1以上のリン脂質と、ヒアルロン酸塩とを含む好適な組成物を提供する。このような組成物は、手術後を除く炎症反応の結果として形成される癒着を防止するのに高い効果があるだけでなく、長い有効寿命も有している。

[0029]

本発明の更なる態様によれば、ヒト又は動物に使用することができる、生物学的適合性を有し、生体吸収され、無毒性であって、手術後の癒着を除く炎症反応の結果として形成される癒着を防止するキットを提供することができる。このキットは、前記したように、デキストリンの水性の溶液若しくは懸濁液又はゲルの製剤を含み、また任意に、炎症反応を引き起こすことによって癒着の原因となる物質と同時に投与するため、前記したような好適な成分を1以上含む。

[0030]

[発明の実施の形態]

以下に、添付の図面及び表を参照して、本発明に係る実施の形態について説明する。

[0031]

腹腔内へのアドリアマイシンの投与に応答して癒着を形成したラットに関して、3種類の濃度（4%、15%又は20%）のアイコデキストリン（icodextrin）を投与した効果を評価するため、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）を投与した対照グループと比較して、実験を行った。加えて、乳酸リソリンゲル液（RLS）又は4%のアイコデキストリンとともにブレオマイシンをポンプで持続的に投与するか、又は1回のボラスで投与するかによって、その結果、ラットに形成された癒着の効果に関するデータを提供する。

[0018]

ここで遺伝子治療薬という場合は、アデノウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルス、プラスミド、ファージ、ファージミッド、若しくはリポソーム、又は遺伝子治療生成物がその内部に入る他の伝達媒体であるウイルスベクターを含むことを意味する。

[0019]

好ましくは、本発明の組成物は、最低2～3日間にわたり、特に、炎症反応が最大となるまでの期間にわたり、体腔内に留まることができる。より好ましくは、組成物は、最大7～8日の期間にわたり体腔内に留まらなければならない。

[0020]

好ましくは、本発明の組成物は、各表面を離れた状態にしておくために十分な容量で、及び/又は炎症反応に関与する走化性の信号/細胞を希釈するために十分な容量で、体腔に適用されるべきである。腹膜に対しては、容量は好ましくは500～2000ml、より好ましくは約1000～1500mlの範囲であるべきである。

[0021]

好ましくは、組成物は、異なる濃度で、理想的には、2.5～20重量%の濃度範囲にわたり、より理想的には3～5重量%の濃度範囲にわたり、最も理想的には約4重量%で、適当な体腔又は領域に適用されるべきである。この濃度範囲は、ある特定の時間間隔で選択され、さらにより理想的には、濃度範囲は期間にわたり選択的に変化する。

[0022]

好ましくは、組成物は、流体の大部分が体腔内に残留する期間にわたりその場所に留まる程度のデキストリンの濃度を含むべきである。組成物が4重量%のデキストリンを含む場合、1回の注入に対する好ましい滞留時間は、2～3日程度であればよい。高濃度では流体の浸入を引き起こす傾向がある。3日目での2回目の注入により、滞留時間の合計を6～7日まで延ばすことができる。

[0023]

また、12～15重量%のデキストリン濃度を有する組成物は、より小さい容量（おそらくは約750ml）で使用することができる、また、流体の浸入を受けるであろう。しかし、1回の注入で6～7日間一杯を満足させることができる。

[0024]

当然のことながら、本発明の組成物の濃度、投与のタイミング及び滞留時間は、変化させることができ、使用者の要望に応じて選択することができる。例えば、化学療法薬が数週間の期間にわたって投与されるべきである場合、本発明の組成物は、それと同じか又は延長された治療期間にわたり、かつ少なくとも炎症反応が和らぐ/治まるまで、投与することができる。投与計画のバリエーションは、本発明の範囲を限定するものではない。

[0025]

デキストリンをデキストランと比較すると、後者は生物学的適合性が比較的に劣っている

【0032】

【処方】

動物：メスのスプリングローグドリー (Sprague Dawley) ラット (170～200グラム) は購入した後、使用する前に少なくとも2日間におわりUSC Vivariaで検疫を受けた。この動物は、12時間の明期と12時間の暗期のサイクルで、自由に餌と水が得られるように飼育された。30匹の動物がアドリアマイシン試験に、40匹がブレオマイシン試験に使用された。

【0033】

材料：4% (wt/vol)、15%又は20%のアイコデキストリンがML Laboratories PLCから提供された。筋肉と皮膚を閉じるために、4-0 Ethilon (Ethilon, Somerville, NJ) の縫合糸が使用された。Alzet小型浸透圧ポンプ (10µl/時、2ml、Model 2M1) をAlza Corporation (サンフランシスコ、CA) から購入した。ポリエチレンチューブはClay Adams (VWR, Irvine CA) から購入した。

【0034】

外科手術：動物には、85mg/kgの塩酸ケタミンと5mg/kgのロンバム (Rompum) の混合物を筋肉注射して麻酔をかけた。無菌の外科手術のための準備として、正中線で小切開を行った。ポンプが埋め込まれた動物に、ポリエチレンカテーテル (Clay AdamsポリエチレンチューブPE-60 ID0.76mm (0.030インチ) OD1.22mm (0.048インチ)) を腹腔腔に導入し、側壁を5-0 Ethilonで縫合した。ポンプは、23.2µg/mlのアドリアマイシン (生活相において10µl/時以上) で、又は0.77U/mlブレオマイシン (0.0077U/時) で満たされており、皮下部に埋め込まれた。カテーテルはポンプに取り付けられており、正中線での筋肉切開はカテーテルの周りで閉じられた。閉鎖する最後の一针の前に、21ゲージのカテーテルを腹腔腔の中に導入して、このカテーテルの周りで筋肉を介して巾着縫い (purse string suture) を行った。アドリアマイシン試験では、20mlの溶液 (4%、15%又は20%のアイコデキストリン又はPBS) が投与された。ブレオマイシン試験では、後述する治療グループに対して、15mlのRLS又は4%のアイコデキストリンが投与された。引き続き、皮膚切開は4-0 Ethilon縫合糸で閉じられた。

【0035】

【表1】

【0036】

アドリアマイシン治療の開始日から7日後及びブレオマイシン治療から9日後に、ラットをCO₂によって安楽死させて、癒着形成の範囲を評価した。癒着は、カテーテルの周り、カテーテルと腸若しくは肝臓の間、及び肝臓同士の間で予想された。総合スコアは、癒着形成の範囲と、癒着形成に関する部位の数に基づいた。これは腹部の外観に基

づいた定性的なアセスメントであった。これらの研究で癒着を報告するために使用されたスコアリングシステムを以下に示す。

【0037】

0：腹腔腔における癒着は見つかからない。

0.5+：側壁とカテーテルの間で非常に薄い癒着が僅かにある。カテーテルを覆う線維素索の物質が、基本的にない又は非常に少ない。

1.0+：側壁とカテーテルの間で癒着があり、腸又は肝臓に軽い癒着 (カテーテルに対してではなく、それ自身に) がある。カテーテルの周りを線維素索が穏やかに覆う。

1.5+：肝臓及び/又は腸とカテーテルとが癒着している。カテーテルを覆うものは1.0+よりも広い範囲である。

2.0+：1.5+と同様な癒着であるが、カテーテルを覆う線維素が多く、またカテーテルに対する肝臓及び/又は腸の癒着の密度が高い。

2.5+：2.0+に記載したような癒着であるが、より密度が高い。

3.0+：2.5+のスコアの動物よりも癒着に関与する部位が多い。

4.0+：3.0+のような部位 (カテーテルと側壁、肝臓、腸、及び臓器と臓器) の1以上で、解剖不能な密度の高い癒着がある。

【0038】

動物は、2人の独立の盲検化された観察者によって評価された。もし、スコアに関して相違があれば、高い方のスコアを採用した。総合癒着スコアは、上に列記した癒着と線維素のスコアの全てを考慮して決められた。

【0039】

【統計的方法】

アドリアマイシンデータを解析するために、ノンパラメトリック統計を使用した。1治療グループは10匹のラットであり、結果はスコアリングシステムからの順位データである。

【0040】

クラスカル-ワリス検定を使用して、総合的な治療効果を試験した。治療効果があった上で更なる検討のために、ワイルコクソン順位和統計を用いて、対照グループと比較したアイコデキストリンの各濃度を検討しなければならなかった。

【0041】

【アドリアマイシンの結果】

1治療グループ当り10匹の動物で研究を行った。対照グループ及び4%のアイコデキストリングループにおいて、全ての動物の癒着形成について検証した。15%のアイコデキストリングループでは、1匹のラットを検証しなかった。20%のアイコデキストリングループにおける5匹 (50%) のラットは、腹部膨張により早期に安楽死させたので、スコアをつけなかった。各スコアでの動物の数 (%) を表2に示す。

【0042】

クラスカル-ワリス検定を用いると、総合的な治療効果 ($p < 0.001$) があった。ウィルコクソン順位統計を用いて、各アイコデキストリングループと対照グループとの間の相違について検討した。4%のアイコデキストリングループ ($p < 0.01$)、15%のアイコデキストリングループ ($p < 0.01$)、20%のアイコデキストリングループ ($p < 0.05$) 及び対照グループの間には、顕著な相違があった。癒着スコアは全てのアイコデキストリングループにおいて対照グループより低かった (図1)。アイコデキストリングループの全ての癒着スコアは、1.5以下であった (表2)。

【0043】

我々の研究では、3つの全てのアイコデキストリングループが品質液よりも著しく低い癒着スコアを有していたこと、また、手順の最後におけるアイコデキストリンの投与によって、化学療法の結果として形成された癒着の形成が減少したことを示した。アイコデキストリンの百分率を増加させると、癒着形成を減少させる効能は増加した。しかし、20%のアイコデキストリンが投与された動物のグループにおいては、動物の半分を腹部膨張によって早期に安楽死させ、スコアはつけなかった。

【0044】

【ブレオマイシンの結果】

ブレオマイシンの持続的な投与によって、乳酸加リンゲル液 (RLS) の存在下で実質的な癒着が発生した (表3グループ1、ランク7、 8 ± 0.9)。アイコデキストリンの存在下では、癒着は顕著に減少した (表4、ランク3、 2 ± 1.0 , $p = 0.02$)。1回のポーラスによるブレオマイシンの投与によって、線維素が減少した (表5、ランク8、 0 ± 0.0 及び表7、ランク6、 5 ± 1.4)。しかし、ブレオマイシンのより高い濃度において、アイコデキストリンの存在下での化学療法薬の投与が癒着形成を著しく減少させた (表6、ランク3、 0 ± 0.0 , $p = 0.004$ 及び表8、ランク4、 5 ± 0.0 , $p = 0.18$)。得られたp値は、ウィルコクソン符号付き順位検定を用いて、最も比較可能であるRLS及びアイコデキストリン試験グループのランクの比較のためである。その結果を以下の表に示す。

【0045】

【表2】

【0046】

要約すると、ブレオマイシンを、RLS若しくは4%のアイコデキストリンでポンプによって持続的に投与するか (グループ1及び2)、又は1回のポーラスとして投与するか (グループ3及び4) によって、ブレオマイシンの高い投与量での癒着形成効果を比較した。加えて、1回のポーラス投与として、高い投与量 (グループ3及び4) とブレオマイシンを10分の1に低くした量 (0.077 U/ml , グループ5及び6) との間の比較を行った。我々の結果では、投与の方法が持続的か1回のポーラスかに関わらず、4%のアイコデキストリンが、0.77 U/mlのブレオマイシンを投与した結果として形成される癒着を防止する点で、RLSより著しく効果的であったことが示された。低濃度のブレオマイシン (0.077 U/ml) では事実上癒着は形成されなかったため、ブレオマイシンを低濃度で投与した場合、4%のアイコデキストリンとRLSとの間の相違はなかった。

【0047】

したがって、本発明に係るデキストリン組成物は、化学療法による傷害及び炎症反応に起因する癒着を防止するのに有効である。

【0048】

表1に、異なる濃度のアイコデキストリンを投与したアドリアマイシン治療グループの癒着スコアを、対照と比較して示す。

表2に、異なる濃度のアイコデキストリンを投与したアドリアマイシン治療グループの各スコアにおける数 (%) を、対照と比較して示す。

表3に、乳酸加リンゲル液 (RLS) の存在下で0.77 U/mlのブレオマイシンをポンプで持続的に投与した治療グループの総合癒着スコアを示す。

表4に、4%のアイコデキストリンの存在下で0.77 U/mlのブレオマイシンをポンプで持続的に投与した治療グループの総合癒着スコアを示す。

表5に、15 mlの乳酸加リンゲル液 (RLS) で0.77 U/mlのブレオマイシンを1回ポーラス投与した治療グループの総合癒着スコアを示す。

表6に、15 mlの4%のアイコデキストリンで0.77 U/mlのブレオマイシンを1回ポーラス投与した治療グループの総合癒着スコアを示す。

表7に、15 mlの乳酸加リンゲル液 (RLS) で0.077 U/mlのブレオマイシンを1回ポーラス投与した治療グループの総合癒着スコアを示す。

表8に、15 mlの4%のアイコデキストリンで0.077 U/mlのブレオマイシンを1回ポーラス投与した治療グループの総合癒着スコアを示す。

【0049】

【表3】 - 【表10】

【図面の簡単な説明】

【ず1】異なる濃度のアイコデキストリンが投与されたアドリアマイシン治療グループにおいて所定の癒着スコアの動物数を、対照と比較して示す棒グラフである。

【2】

ブレオマイシンが投与された6つの異なる治療プロトコルグループにおいて1動物当りの総合癒着スコアを示す棒グラフである。

【3】

ブレオマイシンが投与された6つの異なる治療プロトコルグループそれぞれにおいて各動物の癒着スコアを示す棒グラフである。